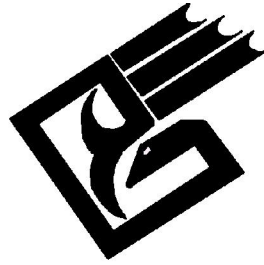


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکتری حرفه ای پزشکی

عنوان:

بررسی ارتباط حجم تخمدان با تعداد فولیکول های انترال تخمدان و FSH روز سوم قاعدگی

در بیماران نابارور مراجعه کننده به درمانگاه ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲

دانشجو: نگین یزدانی

اساتید راهنما: دکتر الهام رحمانی-دکتر شهناز احمدی

استاد مشاور آمار: دکتر نیلوفر معتمد

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

تابستان ۱۳۹۳

پاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش را بنمونان شد و به
همیشنی رهروان علم و دانش مفتخران نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیان
ساخت.

تقدیم به پدر و مادرم
که از نگاهشان صلابت
از رفتارشان محبت
و از صبرشان ایستادگی را آموختم

تقدیم به خواهر عزیزم به پاس عاطفه سرشار و کرمای امید بخش و جودش

سپاس گزاری

سرکار خانم دکتر رحمانی

سرکار خانم دکتر احمدی

سرکار خانم دکتر معتمد

شما روشنایی بخش تاریکی جان هستید و ظلمت اندیشه را نور می بخشید. چگونه سپاس گویم مهربانی و لطف شما را که سرشار از عشق و یقین است. چگونه سپاس گویم تاثیر علم آموزی شما را که چراغ روشن هدایت را بر کلبه محقر وجودم فروزان ساخته است. آری در مقابل این همه عظمت و شکوه مرا نه توان سپاس است و نه کلام وصف...

چکیده

زمینه : تست های ذخیره تخمدان به عنوان ابزاری جدید، مهم و بسیار سودمند در ارزیابی زنان نابارور پا به عرصه ظهور نهاده اند. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط حجم تخمدان با تعداد فولیکول های انترال و سطح سرمی FSH روز سوم قاعدگی است.

روش کار : این مطالعه بر روی ۷۸ زن در گروه سنی ۴۹-۱۸ سال که طی سال ۱۳۹۲ با شکایت اصلی ناباروری به کلینیک ناباروری ابوالفضل مراجعه کردند انجام گرفت. معیارهای خروج عبارت بودند از زنان با BMI 30 kg/m^2 و بالاتر، کم کاری یا پر کاری تیروئید یا هیپر پرولاکتینمی، علل نازایی مردانه، علل رحمی یا لوله ای نازایی، سابقه جراحی تخمدان. برای افرادی که وارد مطالعه می شدند اندازه گیری حجم تخمدان به روش سه بعدی و تعداد فولیکول های انترال توسط سونوگرافی واژینال در روز سوم قاعدگی انجام شد. سطح FSH و LH در روز سوم قاعدگی اندازه گیری شد.

نتایج : با افزایش سن حجم تخمدان و تعداد فولیکول انترال کاهش یافت ($P=0/0001$) و سطح سرمی FSH ($P=0/0001$) و LH ($P=0/022$) افزایش پیدا کرد. با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون دیده شد بین حجم و تعداد فولیکول انترال همبستگی قوی و معنادار ($P=0/0001$, $r=0/96$) و بین حجم تخمدان و تعداد فولیکول انترال با FSH همبستگی معکوس و معنادار ($P=0/0001$, $r=-0/50$) معناداری وجود دارد.

نتیجه گیری : با افزایش سن حجم تخمدان و تعداد فولیکول های انترال کاهش و سطح FSH و LH افزایش می یابد. به دنبال کاهش حجم نیز تعداد فولیکول انترال کاهش می یابد. با اندازه گیری حجم تخمدان و تعداد فولیکول انترال شاید بتوان سریعتر نتایج درمان IVF را پیش بینی کرد.

واژگان کلیدی : FSH، حجم تخمدان، فولیکول انترال، روز سوم قاعدگی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۵	فصل اول : مقدمه
۶	بخش اول : کلیات
۱۷	بخش دوم : بیان مساله
۲۱	بخش سوم : اهداف و فرضیات مطالعه
۲۲	فصل دوم : مروری بر متون
۲۳	مروری بر متون
۲۵	فصل سوم : مواد و روش اجرا
۲۶	مواد و روش اجرا
۲۸	فصل چهارم : نتایج
۲۹	نتایج

۳۶.....	فصل پنجم: بحث ، نتیجه گیری کلی و پیشنهادات
۳۷.....	بحث
۳۹.....	نتیجه گیری کلی
۳۹.....	پیشنهادهات
۴۰.....	فهرست منابع و مآخذ

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱- میانگین و انحراف معیار مشخصات دموگرافیک و خصوصیات باروری زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲.....	۲۹
جدول ۲-توزیع فراوانی زنان نابارور به تفکیک سطح تحصیلات، شغل، پاریتی، سن و BMI مراجعه کننده به کلینیک ناباروری ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲.....	۳۰
جدول ۳- توزیع فراوانی زنان نابارور به تفکیک سطح سرمی FSH ، تعداد فولیکول های انترال و حجم تخمدان مراجعه کننده به کلینیک ناباروری ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲.....	۳۱
جدول ۴- مقایسه حجم تخمدان و تعداد فولیکول های انترال بین گروه های مختلف سنی در زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲.....	۳۲
جدول ۵- مقایسه سطح سرمی FSH و LH بین گروه های سنی مختلف در زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲.....	۳۳
جدول ۶- همبستگی حجم تخمدان، تعداد فولیکول های انترال و سطح سرمی FSH و LH در زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲.....	۳۳
جدول ۷- مقایسه تعداد فولیکول های انترال به تفکیک سطوح مختلف حجم تخمدان در زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲.....	۳۴
جدول ۸- ارتباط بین سطح سرمی FSH با سطوح حجم تخمدان و تعداد فولیکول های انترال در زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری ابوالفضل بوشهر-۱۳۹۲.....	۳۵

فصل اول

مقدمه

کلیات

به طور کلی منظور از ناباروری این است که یک زوج به مدت یک سال نزدیکی محافظت نشده داشته باشند و حاملگی حاصل نشود. تقریباً ۹۰-۸۵ درصد زوج های جوان سالم در مدت یک سال حامله می شوند. بنابراین ناباروری در ۱۵-۱۰ درصد زوج ها دیده می شود و بخش مهمی از طبابت بالینی بسیاری از پزشکان محسوب می شود. قدرت باروری^۱ در هر سیکل به معنی احتمال وقوع حاملگی در یک سیکل قاعدگی است. (این احتمال در زوج های طبیعی ۲۵-۲۰ درصد است) لقاح پذیری^۲ به معنی احتمال وقوع تولد زنده در یک سیکل قاعدگی است.(۱)

افزایش توجه زنان به امر آموزش و کار کردن، زمینه ساز سایر گرایش ها در جامعه مدرن شده است. کمتر شدن ازدواج و تاخیر در آن و نیز بیشتر شدن میزان طلاق از جمله گرایش های بسیار چشمگیر در میان زنان هستند.(۲)

میانگین سن اولین تولد زنده به طور ثابت افزایش یافته است و در طول ۲۵ سال گذشته عرضه خدمات ناباروری و قابلیت دسترسی به آنها به طور چشم گیری افزایش یافته است.(۲)

میزان موفقیت بدست آمده به کمک^۳ ART نیز با افزایش سن کاهش می یابد. در زنان مسن تر در مقایسه با زنان جوان تر، تعداد اووسیت های برداشته شده و رویان های در دسترس کمتر، میزان قطعه قطعه شدن رویان بیشتر و میزان لانه گزینی کمتر است. میزان حاملگی و تولد زنده بر اساس سن در سیکل های ART در صورت استفاده از تخمک ها یا رویان های تازه و غیر اهدایی، در زنان جوانتر از ۳۲ سال کمتر تغییر می کند اما بعد از آن به طور ثابت با افزایش سن تقریباً به طور خطی کاهش می یابد. صرف نظر از اینکه میزان موفقیت به ازای سیکل، به ازای برداشتن اووسیت و یا به ازای انتقال رویان محاسبه می شود، نتیجه همان است. در اکثرزوج ها توصیه ساده مبنی بر انجام نزدیکی تقریباً دو بار در هفته، در این حال که انجام نزدیکی را در فاصله زمانی بیشترین احتمال باروری تضمین می کند، از ایجاد فشار روانی غیر ضروری نیز ممانعت به عمل می آورد. از طرف دیگر، انجام نزدیکی در زمان مشخص شده مناسب، یک توصیه منطقی برای آن دسته از زوج ها است که به دلیل اووسیت ها یا شرایط خاص، نزدیکی مکرر انجام نمی دهند.(۲)

!

^۱ -fecundability

^۲ -fecundity

^۳ -Assisted reproductive technology

مرحله تشکیل اووگونی و تشکیل اووسیت

در هفته ۸-۶ جنینی، اولین نشانه های تمایز تخمدان به شکل تکثیر میتوزی سریع سلول های زایا نمایان می شوند، به طوری که تعداد اووگونی ها تا هفته ۲۰-۱۶ به ۷-۶ میلیون می رسد. (۴) در این زمان، گناد دارای بیشترین تعداد اووگونی است. از این مقطع زمانی به بعد، تعداد سلول های زایا به طور غیر قابل برگشت کاهش می یابد، تا اینکه حدود ۵۰ سال بعد عاقبت ذخیره اووسیت به اتمام می رسد. (۲)

سلول های زایا، با انجام میتوز به اووگونی تبدیل می شوند. اووگونی ها به موازات ورود به اولین تقسیم میوزی، به اووسیت تبدیل می شوند و در پروفاز متوقف می گردند. این روند در هفته های ۱۲-۱۱ احتمالاً در پاسخ به عامل یا عواملی که توسط شبکه تخمدانی^۴ ساخته می شوند، آغاز می گردد. میوز در مدت زمان باقیمانده از حاملگی، تا مرحله دیپلوتن پیش می رود و تا هنگام تولد کامل می گردد. احتمالاً مواد بازمانده ای که توسط سلول های گرانولوزا تولید می شوند، میوز را در پایان اولین مرحله در حال توقف نگاه می دارند. از هر دو تقسیم میوزی اووسیت، یک تخمک منفرد به دست می آید، یک تقسیم درست قبل از تخمکگذاری و تقسیم دوم در هنگام نفوذ اسپرم رخ می دهد. (۵)

خانواده ای از استروئید ها که احتمالاً توسط سلول های کومولوس در پاسخ به گنادوتروپین ها ترشح می شوند، در مایع فولیکولی وجود دارند و میوز و بلوغ اووسیت را فعال می سازند. (۵) هورمون محرک فولیکول^۵ از سرگیری میوز را القا می کند. این واکنش مستلزم وجود شبکه ای از اتصالات شکافدار^۶ است که ارتباط بین سلول های کومولوس و اووسیت را امکانپذیر می سازد. (۲)

مرحله تشکیل فولیکول

در هفته های ۲۰-۱۸، ناحیه پر سلول قشر (کورتکس) به تدریج توسط کانال های عروقی که از منطقه عمقی تر مدولا منشا می گیرند شکافته می شود و این رویداد، نشانه آغاز تشکیل فولیکول است. با ورود برآمدگیهای عروقی انگشت مانند به قشر، این ناحیه شکل طناب های جنسی ثانویه را به خود می گیرد. عروق خونی با تهاجم و نفوذ خود، توده سلولی متراکم قشری را به قطعات کوچک و کوچکتري تقسیم می کنند. سلول های اطراف رگی^۷ با منشا مزانشیمی یا اپی تلیالی، به همراه عروق

⁴ -rete ovarii

⁵ -follicle- stimulating hormone

⁶ -gap junction

⁷ -perivascular cell

خونی وارد محل می شوند. این سلول ها، اووسیت هایی را که مرحله اول میوز را به پایان رسانده اند، محاصره می کنند. واحد حاصل، فولیکول ابتدایی^۸ نام دارد (اووسیتی که در مرحله پروفاز میوز متوقف شده و توسط لایه ای از سلول های دوکی شکل پره گرانولوزا که با غشای پایه احاطه شده اند، محاصره شده است). سر انجام تمام اووسیت ها بدین شکل پوشیده می شوند. مزانشیم باقیمانده که در تشکیل فولیکول ابتدایی به کار نرفته است، استرومای اولیه تخمدان را در فواصل بین فولیکول ها تشکیل می دهد. سلول های گرانولوزا از تمایز پیش ساز های اپی تلیوم سلومی و یا از تمایز پیش ساز های مزانشیمی حاصل می شوند. روند تکامل فولیکول ابتدایی، تا اندک زمانی بعد از تولد که تمام اووسیت ها در مرحله دیپلوتن در داخل فولیکول قرار میگیرند، ادامه می یابد. (۶)

به محض اینکه اووسیت در میان لایه نازکی از سلول های پره گرانولوزا قرار گرفت، کل فولیکول ممکن است قبل از توقف و آترزی، به درجات متغیری از بلوغ برسد. تبدیل لایه پره گرانولوزا به لایه مکعبی سلول های گرانولوزا، نشانه تشکیل فولیکول اولیه است. تداوم تکثیر سلول های گرانولوزا، تمایز به سوی فولیکول پره انترال را نشان می دهد. فولیکول های پره انترال در هفته ۶ حاملگی دیده می شوند و فولیکول های انترال (فولیکول گراف، که با فضای پر از مایع مشخص می گردد) قبل از پایان حاملگی وجود دارند. فقط در آخرین سه ماهه حاملگی سلول های تکا (که از تمایز سلول های مزانشیم اطراف حاصل شده اند) در اطراف فولیکول ها قابل تشخیص می شوند. (۷)

سیکل تشکیل فولیکول همراه با درجات متغیر امادگی و آترزی، حتی در زندگی جنینی اتفاق می افتد. اگر چه این مراحل دقیقا همانند مراحل تیپیک در باروری هستند، بلوغ کامل فولیکول که به شکل تخمک گذاری نمود می یابد، رخ نمی دهد. (۸)

تخمدان بزرگسالان

در آغاز بلوغ توده سلول های زایا به ۵۰۰۰۰۰-۳۰۰۰۰۰ واحد کاهش یافته است. در طی ۴۰-۳۵ سال آینده، یعنی در دوره باروری، ۵۰۰-۴۰۰ واحد برای تخمک گذاری برگزیده می شوند، و فولیکول های اولیه سر انجام از بین می روند و در نقطه ای از یائسگی، فقط چند صد عدد از آنها باقی می ماند. (۴،۸) در ۱۵-۱۰ سال قبل از یائسه شدن، نابودی فولیکول ها تسریع می شود. این نابودی، با افزایش با ثبات اما حقیقی FSH و کاهش inhibin B و نیز فاکتور IGF-I^۹ ارتباط دارد. تسریع تحلیل رفتن فولیکول ها، احتمال افزایش تحریک در اثر FSH ناشی می شود. با مسن شدن زن، فولیکول های کمتری در هر سیکل رشد می کنند طول سیکل ها در ابتدا به علت رشد سریع تر فولیکول ها در دوره

^۸ -primordial

^۹ -insulin-like growth factor-I

قبل از تخمک گذاری کوتاه تر می شود (به دلیل مقادیر بالای FSH) و سپس با شایعتر شدن عدم تخمک گذاری طولانی تر می شود. تمام این تغییرات از جمله افزایش FSH، (که احتمالا ناشی از inhibin B است) بازتابی از کاهش کیفیت و قابلیت فولیکول های در حال پیر شدن هستند. با وجود این، باور بر این است که افزایش FSH در اثر کاهش inhibin B، نتیجه کاهش تعداد فولیکول ها در هر یک از مجموعه های فولیکولهای فعال است. (۹)

وظایف فیزیولوژیک تخمدان، آزادسازی دوره ای گامت ها (اووسیت ها) و تولید هورمون های استروئیدی (استرادیول و پروژسترون) هستند (۲). طی سال های باروری، سیکل تیپیک بلوغ فولیکول که شامل تخمک گذاری و تشکیل جسم زرد است، واقعیت می یابد. این عمل نتیجه توالی واکنش های متقابل پیچیده اما کاملاً شناخته شده هیپوتالاموسی-هیپوفیزی و فاکتور های اتوکرین و پاراکرین، برای به ثمر رساندن تخمک گذاری به طور هماهنگ عمل میکنند. (۱۰) بنابراین، نمی توان تخمدان را عضو اندوکرین نسبتاً غیر فعالی (استاتیک) دانست که اندازه و عملکرد آن بر حسب قدرت هورمون های محرک تروپیک، کم و زیاد می شود. در واقع، گناد زنانه، بافتی نامتجانس و همواره در حال تغییر است که فعالیت سیکلیک آن را به جای ساعت با مقیاس هفته می سنجند. (۱۱)

ویژگی اصلی این دوره باروری در حیات تخمدان، تحقق روند بلوغ کامل با تخمک گذاری و تشکیل جسم زرد در برخی از واحد های فولیکولی توأم با ترشحات استروئیدی مختلف مانند استرادیول و پروژسترون است. به ازای هر فولیکول تخمک گذار، نزدیک به ۱۰۰۰ فولیکول دیگر دوره های ناقص رشد را به مدت های متفاوت طی می کنند. (۱۲)

رشد فولیکول

مراحل رشد فولیکول که حتی در دوره پره ناتال نیز دیده می شوند، در تخمدان بالغ به شکل کاملتری تکرار می گردند. در ابتدا اووسیت بزرگ می شود و سلول گرانولوزا تکثیر قابل ملاحظه ای می یابند. کره متراکمی از سلول ها اووسیت را محاصره می کند. در این مقطع، اولین مراحل تشکیل تکای داخلی مشاهده می گردد و شکل گیری زونا پلوسیدا آغاز می شود. (۱۳)

امروزه باور بر این است که زمان سپری شده برای رسیدن از حالت فولیکول اولیه به تخمک گذاری، تقریباً ۸۵ روز است. قسمت اعظم این زمان، صرف تکاملی می شود که مستقل از گنادوتروپین صورت می گیرد و بدین ترتیب فولیکول به درجه ای از آمادگی می رسد که در پاسخ به تحریکات FSH دستخوش رشد بیشتر می شود. اگر گنادوتروپین قابل افزایش باشد، همان گونه که در اوایل سیکل قاعدگی دیده می شود، مرحله ای از بلوغ فولیکول که بیشتر وابسته به FSH است رخ می دهد. تعداد فولیکول هایی که بالغ می شوند، به مقدار FSH که در دسترس گناد است و نیز به حساسیت

فولیکول ها به گنادوتروپین ها، بستگی دارد. بروز گیرنده های FSH در سلول های گرانولوزا بیشتر است، اما بروز قابل توجه آنها در اپیتلیوم سطحی تخمدان و اپیتلیوم لوله های فالوپ نیز دیده می شود، عملکرد این گیرنده ها در مناطق مذکور مشخص نیست اما ممکن است در ایجاد تومور های دارای منشأ اپیتلیومی نقش داشته باشند. (۱۴)

تخمک گذاری

در صورتی که تحریک گنادوتروپینی کافی باشد، از چندین واحد فولیکولی که به درجات مختلفی از بلوغ رسیده اند، یکی به سوی تخمک گذاری پیش می رود. از نظر مورفولوژی این رویدادها عبارتند از اتساع انتروم در اثر افزایش مایع انترال و فشرده شدن لایه گرانولوزا بر روی غشایی که گرانولوزای فاقد عروق را از تکای داخلی لوتئینیزه شده و دارای عروق جدا می کند. علاوه بر این، افزایش مایع انتروم به تدریج به کنده شدن کومولوس اووفوروس که کره ای از لایه گرانولوزا در دور اووسیت است، منجر می شود. مکانیسم های متعدد و پیچیده ای سبب بروز رویداد های زیر می شوند: نازک شدن تکا در سطح فولیکولی که برآمده و متسع شده است، ایجاد یک ناحیه فاقد عروق که باعث تضعیف کپسول تخمدان می شود، و اتساع نهایی و شدید انتروم همراه با پارگی و خروج اووسیت در میان کومولوس خود. (۱۵)

فیزیولوژی تولید مثل در ارتباط با افزایش سن

در طول زندگی جنینی، سلول های زایا با سرعت از طریق میتوز تکثیر پیدا می کنند و تا هفته ۲۰- ۱۶ حاملگی منجر به تشکیل تقریباً ۷-۶ میلیون اووگونی می شوند. از این زمان به بعد، کاهش جمعیت سلول های زایا از طریق آپوپتوز (تحت تنظیم ژن) به صورت تصاعدی و تغییر ناپذیر شروع می شود. با تغییر شکل اووگونیاها به اووسیت ها بعد از وارد شدن آنها به اولین تقسیم میوز، تعداد سلول های زایا در زمان تولد به ۲-۱ میلیون و در زمان شروع بلوغ به ۵۰۰۰۰۰-۳۰۰۰۰۰ عدد کاهش می یابد. در طول ۴۰- ۳۵ سال بعدی زندگی تولید مثلی فرد، فقط حدود ۵۰۰-۴۰۰ عدد اووسیت تخمک گذاری می کنند و بقیه اووسیت ها در اثر اترزی از بین می روند. در طول سال های باروری میزان کاهش فولیکول ها تا ۳۸- ۳۷ سالگی (زمانی که تقریباً ۲۵۰۰۰ اووسیت باقی مانده است) نسبتاً پیوسته و تدریجی است، سپس این روند در طول ۱۵-۱۰ سال دوران پیش از یائسگی تسریع می شود. در زمان یائسگی، تعداد فولیکول های باقیمانده به کمتر از ۱۰۰۰ عدد می رسد. (۱۶)

ویژگی های قاعدگی در زنان مسن تر با تعداد فولیکول های باقیمانده مطابقت دارند. تعداد فولیکول های موجود در تخمدان های آن دسته از زنان مسن تر که دارای قاعدگی منظم هستند، ۱۰ برابر

بیشتر از فولیکول های تخمدان های زنان حوالی یائسگی است که قاعدگی های نامنظم و غیر دایمی دارند (۳۷)، صرف نظر از سن، فاصله از بین رفتن نظم قاعدگی تا یائسگی تقریباً ۵ سال است. (۱۷)

زمانی که سرعت کاهش فولیکول ها در طی سال های آخر باروری (البته قبل از هر گونه تغییر قابل تشخیص در نظم قاعدگی) شروع به افزایش می کند، افزایش مقادیر سرمی FSH نیز شروع می شود، غلظت LH ثابت باقی می ماند. این افزایش نامحسوس منوتروپیک در غلظت FSH در گردش خون، می تواند ناشی از تغییرات مرتبط با سن، الگوی ضرباندار ترشح GnRH و یا ناشی از کاهش پیشرونده تعداد فولیکول ها و میزان کمتر مهار فیدبکی ترشح FSH از هیپوفیز توسط هورمون های تخمدان باشد. شواهد در دسترس قویاً از توجیه دوم حمایت می کنند. (۲) اگر چه فرکانس اهسته تر پالس GnRH باعث ترشح ترجیحی FSH (بیش از LH) می شود، الگوهای فرکانس و دامنه پالس LH در زنان جوانتر و مسن تر مشابه هستند (حتی بعد از اوفورکتومی). میزان در گردش inhibin B در مرحله فولیکولی، به موازات و یا حتی قبل از شروع افزایش غلظت FSH کاهش می یابد. بعد از مدتی مقادیر سرمی inhibin A در مرحله لوتئال نیز کاهش می یابند. هر دو نوع inhibin به طور انتخابی ترشح FSH را از هیپوفیز مهار می کنند. متعاقباً میزان FSH به موازات کاهش تولید inhibin از ذخیره در حال پایان فولیکولی، به طور پیشرونده افزایش پیدا می کند (به طور قابل توجه در اوایل مرحله فولیکولی). کاهش تولید inhibin ممکن است نشانه ای از چروکیده شدن تعدادی از فولیکول ها، کاهش ظرفیت عملکردی فولیکول های پیر و یا هر دو باشد. این یافته که غلظت inhibin موجود در مایع فولیکولی قبل از تخمک گذاری در زنان جوان و مسن دارای سیکل قاعدگی مشابه است، مطرح می کند که تعداد فولیکول های باقیمانده مهمترین عامل محسوب می شود. (۱۸)

اکتیوین نوع دیگری از هورمون های پیتیدی تخمدان است که ترشح FSH را از هیپوفیز تحریک می کند و ممکن است در این زمینه ایفای نقش کند. اکتیوین A در زنان مسن دارای سیکل قاعدگی افزایش می یابد، اما محدوده این افزایش که ممکن است در افزایش مقادیر سرمی FSH نقش داشته باشد، نامشخص است. هورمون های استروئیدی تخمدان نقشی در این زمینه ندارند. تا چندین سال، افزایش اولیه مقادیر FSH قبل از هر گونه کاهش قابل اندازه گیری مقادیر استرادیول رخ می دهد. میزان استرادیول در مرحله فولیکولی در زنان مسن تر دارای سیکل قاعدگی، عموماً مشابه زنان جوان و اغلب بیشتر از حد است. همچنین، میزان پروژسترون در مرحله لوتئال، در زنان مسن تر و جوان تر دارای سیکل قاعدگی مشابه است. (۱۸، ۱۹)

با افزایش سن و افزایش مقادیر FSH، مرحله فولیکولی کوتاهتر می شود، میزان LH و مدت مرحله لوتئال ثابت باقی می ماند. سیکل های قاعدگی منظم باقی می ماند، اما مدت کلی سیکل قاعدگی و تغییر پذیری آن کاهش می یابد. (۲) با افزایش مقادیر FSH و کوتاهتر شدن مرحله فولیکولی، میزان

استرادیول زودتر افزایش می یابد و این موضوع نشان می دهد که مقادیر بالاتر FSH باعث تحریک تکامل سریعتر فولیکول ها می شوند (۲۰) با وجود این مطالعات دقیق نشان داده اند که افزایش حاد و زودتر مقادیر استرادیول ناشی از رشد تسریع شده فولیکول ها نیست، بلکه از تکامل پیشرفته فولیکول ها در شروع سیکل قاعدگی و انتخاب زودتر فولیکول ناشی می شود (۲۱). مرحله فولیکولی و مدت کلی سیکل قاعدگی تقریباً در ۴۲ سالگی به نهایت افت خود می رسد. در طول ۱۰-۸ سال بعدی قبل از یائسگی، مدت متوسط سیکل قاعدگی و تغییر پذیری آن، با کمتر شدن نظم و دفعات تخمک گذاری به طور ثابت افزایش می یابد (۲۲) تعجب آور نیست که تغییرات مرتبط با سن ویژگی های اندوکرین سیکل قاعدگی (ناشی از کاهش پیشرونده تعداد فولیکول ها)، با کاهش قابل اندازه گیری حجم تخمدان و تعداد فولیکول های انترال (که از طریق سونوگرافی ترانس واژینال در اوایل مرحله فولیکولی بررسی می شود)، مطابقت دارد. (۲۰، ۲۳)

تعداد فولیکول های انترال در طی سال های باروری

ارزیابی سونوگرافیک از تعداد فولیکول های انترال اندازه گیری شده ۹-۲ میلی متر عامل قابل اعتمادی برای ذخیره تخمدانی است. (۲۴، ۲۵، ۲۶) مخزن فولیکول های انترال شامل فولیکول های pre_antral و early antral (۲-۲/۰ میلی متر) هستند که تا حد زیادی مستقل از گنادوتروپین هستند. فولیکول های کوچک انترال (۶/۰-۱/۰ میلی متر) انتخابی به علت پاسخدهی آنها به گنادوتروپین ها و فولیکول های انترال بزرگتر (۶/۰ میلی متر) که وابسته به گنادوتروپین هستند. در هر time point داده شده در طول چرخه قاعدگی، تخمدان ها حاوی فولیکول ها در مراحل مختلف رشد و نمو هستند و تعداد فولیکول های انترال باید در طول فاز اولیه فولیکولی ساخته شود. (۲۷)

تعداد کل فولیکول های انترال، به وسیله شمارش تعداد فولیکول های انترال اندازه گیری شده ۱۰-۲ میلی متر در هر دو تخمدان بدست آمده و می تواند با استفاده از سونوگرافی دو یا سه بعدی تخمین زده شود. (۲۶، ۲۸) با ارزیابی اکثر مطالعات، ارزش تعداد فولیکول های انترال تنها به تعداد کلی آنهاست نه اندازه مطلق فولیکول ها که ممکن است به صورت جداگانه پیش گویی کند. انٹی مولرین هورمون (AMH) همچنین به عنوان ماده مهار کننده مولرین شناخته شده، یکی از بهترین نشانگرهای ذخیره تخمدان است (۲۹، ۳۰). AMH عمدتاً توسط سلول های گرانولوزای پره انترال و فولیکول های انترال اندازه گیری شده ۶ میلی متر یا کمتر ساخته می شود. (۳۱)

زمانی که سطح سرمی AMH با تعداد کل فولیکول های انترال ارتباط دارد، این احتمال وجود دارد که این فولیکول های انترال کوچکتر به دقت منعکس کننده ذخیره تخمدان از مجموع جمعیت

فولیکول هاست. (۳۲،۳۳،۳۴) تعدادی از فولیکول های انترال کوچک نیز به شدت با دیگر ازمون های ذخیره تخمدان، از جمله AMH، در ارتباط هستند. (۲)

ارزیابی جمعیت فولیکول های انترال معمولاً با استفاده از سونوگرافی دو بعدی صورت گرفته که به سادگی به شناسایی و شمارش تعداد فولیکول های کوچک در هر تخمدان می پردازد. بزرگترین فولیکول باید اندازه گیری شود تا اطمینان حاصل شود که تنها فولیکول اندازه گیری شده با قطر ۹ میلی متر یا کمتر در تعداد کل فولیکول های بزرگتر به احتمال زیاد وجود ندارد. (۳۵) ارزیابی سایز فولیکول نیاز به اندازه گیری هر فولیکول در دو بعد و محاسبه قطر متوسط دارد. (۲) این می تواند کار سخت و قابل اطمینانی باشد و اعتبار این اندازه گیری به احتمال زیاد کاهش می یابد وقتی که فولیکول های متعدد وجود دارد دشوار است تا اطمینان حاصل شود که هر فولیکول فقط یک بار اندازه گیری می شود و هیچ کدام miss نمی شود. سونوگرافی سه بعدی به کاربر اجازه میدهد برای بدست آوردن حجمی از اطلاعات که می تواند مورد بررسی قرار گیرد از آن استفاده کند و اجرای برنامه های نرم افزار های مختلف را تسهیل می کند که موجب افزایش دقت اندازه گیری می شود و قابلیت اطمینان ناظر درون و بیرون را دارد. (۳۶) در توسعه های اخیر مقدمه ای از تجزیه و تحلیل داده های خودکار دیده شده که در آن الگوریتم های ریاضی اجازه می دهد تعریف و تمایز مناطق fluid filled و hypoechoic درون حجم بدست آورد. (۳۷)

تعداد فولیکول انترال، حجم تخمدان و سطح قبل از درمان FSH و غلظت inhibin B هر کدام با پاسخ تخمدان به تحریک هورمون و میزان حاملگی بالینی در ارتباط است. (۳۸،۳۹)

سونوگرافی دو بعدی-real time لگن روش نسبتاً دقیق و قابل اعتماد تعیین حجم تخمدان و مورفولوژی آن است. میانگین حجم تخمدان از ۰/۷ میلی لیتر در ۱۰ سالگی به ۵/۸ میلی لیتر در ۱۷ سالگی افزایش می یابد. پیشنهاد شده هیچ تغییر عمده ای در حجم تخمدان در طول سال های باروری تا دوره قبل از یائسگی وجود ندارد. در زنان بالای ۴۰ سال در حجم تخمدان کاهش چشمگیری وجود دارد که به تعداد زایمان ربطی ندارد. بعد از آن، کاهشی اندک در سایز در زنان بعد از یائسگی وجود دارد که به نظر می رسد بیشتر مربوط به زمانی است که در قاعدگی وقفه ای وجود دارد و نه به صرف سن، چون زمانی که درمان استروژنی داده میشد به نظر می رسید در حجم تخمدان با سن کاهشی وجود داشت. (۲)

مطالعات بسیاری نشان می دهد حجم تخمدان به وسیله سونوی ترانس واژینال تعیین می شود که ذخیره تخمدان و میزان حاملگی بالینی را پیش بینی می کند. (۴۰،۴۱) مطالعات تعیین کرد کاهش حجم تخمدان نشانه های اولیه کاهش فولیکول هاست و اندازه گیری آنها به احتمال زیاد از نظر بالینی مفید است. گروه فولیکول های اندازه گیری شده ۵-۲ میلی متر در اوایل چرخه فاز فولیکولی حاضر می

شوند. این فولیکول ها در فاز اولیه انترال هستند و به راحتی با سونوی ترانس واژینال قابل شناسایی هستند که آنها حاوی مقدار کمی مایع انترال هستند. تعداد فولیکول های کوچک در شروع چرخه می تواند نماینده خوبی از عملکرد واقعی ذخیره تخمدان باشد. بنابراین تعداد فولیکول های انترال کوچک به وضوح مربوط به سن است و می تواند به خوبی منعکس کننده اندازه باقیمانده از مخزن اولیه در زنان با باروری طبیعی اثبات شده باشد.(۲)

تست های ذخیره تخمدان

در طول چند سال گذشته تست های ذخیره تخمدان به عنوان ابزاری جدید، مهم و بسیار سودمند در ارزیابی زنان نابارور پا به عرصه ظهور نهاده اند، با وجود این، این تست ها همیشه باید با احتیاط تفسیر و به کار برده شوند. تست های ذخیره تخمدانی عموماً قابل اعتماد هستند اما قطعاً عاری از خطا نیستند. نتیجه غیر طبیعی تست، احتمال حاملگی را منتفی نمی کند. تنها استثنا، احتمالاً زمانی است که نتایج تست به طور آشکار غیر طبیعی هستند و بنابراین باید نه تنها برای منصرف کردن فرد از درمان، بلکه برای بدست آوردن اطلاعات تعیین کننده پیش آگهی نیز به کار گرفته شوند.(این اطلاعات در راهنمایی فرد برای انتخاب درمان و بهترین کاربرد منابع موجود نقش کمکی دارند.) از طرف دیگر، اگر چه احتمال حاملگی ممکن است کم باشد، به هیچ وجه نمی توان پیش بینی کرد از میان افراد اندک دارای نتایج غیر طبیعی تست، چه کسی موفق به حاملگی خواهد شد. در نهایت، صرف نظر از نتیجه محاسبات اماری در تعیین پیش آگهی، میزان موفقیت برای تک تک زنان ممکن است صفر یا ۱۰۰ درصد باشد.(۲)

با توجه به اینکه باروری با افزایش سن کاهش پیدا می کند و با توجه به اینکه افزایش مقادیر FSH سرمی یکی از زودرس ترین نشانه های پیر شدن قابلیت باروری در زنان است، منطقی به نظر می رسد که میزان FSH ارزش تعیین کننده پیش آگهی داشته باشد. در واقع غلظت سرمی FSH در اوایل مرحله فولیکولی(روز سوم سیکل)ساده ترین و هنوز هم پرکاربردترین معیار ذخیره تخمدانی است. در حال حاضر، در مطالعات بی شمار ارتباط بین غلظت های FSH در روز سوم سیکل و یا نسبت FSH به LH با پیامد های سیکل IVF در دست بررسی است. در تمام مطالعات دیده شده است که این معیارها به طور تنگاتنگ با پاسخ تخمدان به تحریک با گنادوتروپین برون زا و احتمال موفقیت هم خوانی دارند. با افزایش این مقادیر، مقدار حداکثر استرادیول، تعداد اووسیت های برداشته شده و احتمال حاملگی یا تولد زنده به طور ثابت کاهش می یابد.(۴۲)

در حالیکه وجود رابطه معکوس بین مقادیر سرمی FSH در اوایل مرحله فولیکولی و موفقیت IVF اطلاعات خوبی به دست می دهد، سودمندی بالینی تست به توانایی آن در تعیین استانه بحرانی

مقداری از FSH که در حد بالاتر از آن تفاوت اشکاری در پیامد درمان مشاهده می شود، بستگی دارد. این کار ممکن است مشکل ساز باشد، چون انواع وسیعی از سیستم های سنجش مقادیر FSH در حال استفاده هستند و بنابراین مقادیر FSH ممکن است در آزمایشگاه های مختلف به طور قابل توجهی متفاوت باشند (۴۳) در سال های اخیر، کاربرد وسیع روش های منحصر به فردتر سنجش با استفاده از ابزارهای خودکار این مشکل را تا حدودی حل کرده اما به طور کامل برطرف نکرده است. در حالت بسیار مطلوب، میزان استانه انتخاب شده FSH باید به طور مستقل توسط آزمایشگاهی که در آن اندازه گیری می شود، تعیین شود. در نهایت پزشکان باید با مقادیر ارائه شده توسط آزمایشگاه های مورد نظر خود آشنا باشند. در حال حاضر در اکثر آزمایشگاه ها اگر میزان سرمی FSH در روز سوم سیکل بیشتر از ۱۵-۱۰ IU/L باشد غیر طبیعی در نظر گرفته می شود. (۲)

میزان استرادیول در اوایل مرحله فولیکولی ممکن است اطلاعات مفید دیگری را در ارتباط با ارزیابی ذخیره تخمدان در اختیار پزشک قرار دهد. همانند FSH در صورتی که غلظت استرادیول در روز سوم سیکل بالا باشد (بیشتر از ۸۰ پیکوگرم در میلی لیتر) می توان قدرت باروری پایین را پیش بینی کرد. افزایش زود هنگام مقادیر استرادیول سرم، نشاندهنده تکامل پیشرفته فولیکول ها و انتخاب زود هنگام فولیکول غالب است. این حالت در زنان مستر دارای سیکل قاعدگی مشاهده می شود و نتیجه افزایش مقادیر FSH است. افزایش پیش از موعد غلظت استرادیول نیز ممکن است میزان FSH را مهار کند. این موضوع افزایشی را که ممکن است ناشی از کاهش ذخیره تخمدان در اثر علل دیگر باشد، مخفی کند. بنابراین اندازه گیری مقادیر FSH و استرادیول در روز سوم سیکل ممکن است میزان بروز نتایج منفی کاذب تست ها را بر اساس اندازه گیری FSH به تنهایی رخ می دهد، کاهش دهد. در صورت بالا بودن مقادیر FSH و استرادیول در روز سوم سیکل، پاسخ تخمدان به تحریک احتمالاً بسیار ضعیف خواهد بود. (۴۴)

تست رویارویی با کلومیفن سیتрат، نوعی تست تحریکی و حساستر برای بررسی ذخیره تخمدان است که با انجام آن می توان ویژگی های دینامیک اندوکراین سیکل قاعدگی را تحت شرایط پایه و تحریک شده قبل (سنجش FSH و استرادیول در روز سوم سیکل) و بعد (سنجش FSH در روز دهم سیکل) از درمان کلومیفن سیترات (۱۰۰ mg در روز در روزهای ۹-۵ سیکل) بررسی کرد. (۲) زمانی که کلومیفن سیترات به زنان بارور دارای سیکل و جوانتر از ۳۵ سال تجویز می گردد به طور معمول باعث تحریک افزایش موقت مقادیر گنادوتروپین می شود. LH عموماً بیشتر از FSH افزایش می یابد. با وجود این، در زنان دارای ذخیره تخمدانی پایین، الگوی مذکور ممکن است برعکس شود و FSH ممکن است بیشتر از LH افزایش پیدا کند. (۴۵) تست رویارویی با کلومیفن اگر بر اساس مقادیر پایه FSH و استرادیول فقط در روز سوم سیکل مورد ارزیابی قرار گیرد، می تواند زنانی را که احتمالاً با

سایر روش ها تشخیص داده نشده اند، مشخص کند. احتمال حاملگی موفقیت امیز با مقادیر FSH در روز سوم و دهم سیکل ارتباط معکوس دارد. باوجود این، نکته مهم تر این است که در زنان دارای میزان طبیعی FSH در روز سوم سیکل میزان بالا در روز دهم سیکل همان پیش آگهی ضعیف را نشان می دهد که غلظت بالای FSH در روز سوم نشان می دهد (۴۶). میزان تحریک شده استرادیول در روز دهم، فاقد ارزش تعیین کننده پیش آگهی است. (۲) میزان بالای FSH در روز سوم سیکل و یا نتیجه غیر طبیعی تست رویارویی کلومیفن، صرف نظر از سن، همواره با پیش آگهی ضعیف موفقیت IVF ارتباط دارد (۴۷) این مشاهدات و سایر مشاهدات نشان می دهند که سن و نتایج تست تعیین ذخیره تخمدانی، عوامل مستقل پیش بینی کننده پیامد IVF و در نتیجه قدرت باروری عمومی هستند. (۴۸) پیش آگهی در زنان دارای تست غیر طبیعی ذخیره تخمدانی عموماً ضعیف است (حتی اگر این زنان جوان باشند) در مقابل پیش آگهی در زنان دارای نتایج طبیعی تست، با سن ارتباط دارد، نتیجه طبیعی تست، پیش آگهی ضعیف تر و مختص سن را در زنان مستتر بهبود نمی بخشد. (۲)

تست های ذخیره تخمدان عموماً قابل اعتماد نیستند اما ممکن است گمراه کننده نیز باشند. با توجه به اینکه تفسیر نتایج این تست عموماً با این نکته بستگی دارد که آیا مقادیر هورمونی انتخاب شده در یک سیکل تست بیشتر یا کمتر از غلظت های استانه بحرانی هستند؟ و همچنین با توجه به اینکه مقادیر تحریک شده و پایه FSH ممکن است در بین سیکل ها به ویژه در زنان مسن دارای سیکل متغیر باشند، نتایج و تفسیر آنها نیز ممکن است متفاوت باشند. (۲) زنان دارای مقادیر کم FSH در روز سوم سیکل عموماً در مقایسه با زنان دارای مقادیر بالاتر، تغییر پذیری کمتری را در بین سیکل ها نشان می دهند. باوجود این، پاسخ به تحریک با گنادوتروپین، در زنانی که تست های سریال در آنان تغییرات وسیعی را آشکار می کنند و حاصل این تست ها طبیعی یا غیر طبیعی است، با مقادیر پای FSH تغییری نمی کند. چنین زنانی عموماً پاسخ ضعیفی به تحریک می دهند (حتی در سیکل هایی که در آنها میزان FSH در روز سوم به طور مشابهی پایین است) بنابراین، در حالی که تکرار تست در زنان دارای تست های غیر طبیعی در تلاش برای تعیین سیکل مطلوب درمان ضرورت ندارد (چون پیش آگهی تغییر نمی کند) تکرار تست در زنان مستتر دارای نتایج طبیعی ممکن است قبل از شروع درمان های پیچیده و پر هزینه اقدامی معقول باشد. (۴۵)

زمانی که تست رویارویی با کلومیفن سیترا به عنوان تست غربالگری زنان نابارور از همه سنین مورد استفاده قرار می گیرد، میزان شیوع نتایج غیر طبیعی تست ها تقریباً ۱۰ درصد کل است که با بالا رفتن سن افزایش می یابد و در زنان مبتلا به ناباروری غیر قابل توجیه به طور نامتناسبی زیاد است، نتایج غیر طبیعی تست ها صرف نظر از سن، سایر علل شناخته شده ناباروری یا نوع درمان، با پیش آگهی ضعیف همراه هستند. (۲)

بیان مسئله

به طور کلی منظور از ناباروری این است که یک زوج به مدت یک سال نزدیکی محافظت نشده داشته باشند و حاملگی حاصل نشود. تقریباً ۹۰-۸۵ درصد زوج های جوان سالم در مدت یک سال حامله می شوند. بنابراین ناباروری در ۱۵-۱۰ درصد زوج ها دیده می شود و بخش مهمی از طبابت بالینی بسیاری از پزشکان محسوب می شود. قدرت باروری در هر سیکل به معنی احتمال وقوع حاملگی در یک سیکل قاعدگی است. (این احتمال در زوج های طبیعی ۲۵-۲۰ درصد است) لقاح پذیری به معنی احتمال وقوع تولد زنده در یک سیکل قاعدگی است. (۱)

افزایش سطح تحصیلات و اشتغال زنان، منجر به افزایش سن ازدواج شده است. لذا میانگین سن اولین تولد زنده به طور ثابت افزایش یافته است و در طول ۲۵ سال گذشته عرضه خدمات ناباروری و قابلیت دسترسی به آنها به طور چشم گیری افزایش یافته است. (۲)

میزان موفقیت بدست آمده به کمک فن آوری های کمک باروری ART نیز با افزایش سن کاهش می یابد. در زنان مسن تر در مقایسه با زنان جوان تر، تعداد اووسیت های برداشته شده و رویان های در دسترس کمتر، میزان قطعه قطعه شدن رویان بیشتر و میزان لانه گزینی کمتر است. میزان حاملگی و تولد زنده بر اساس سن در سیکل های ART در صورت استفاده از تخمک ها یا رویان های تازه و غیر اهدایی، در زنان جوانتر از ۳۲ سال کمتر تغییر می کند اما بعد از آن به طور ثابت با افزایش سن تقریباً به طور خطی کاهش می یابد. صرف نظر از اینکه میزان موفقیت به ازای سیکل، به ازای برداشتن اووسیت و یا به ازای انتقال رویان محاسبه می شود، نتیجه همان است. در اکثر زوج ها توصیه ساده مبنی بر انجام نزدیکی تقریباً دو بار در هفته، در این حال که انجام نزدیکی را در فاصله زمانی بیشترین احتمال باروری تضمین می کند، از ایجاد فشار روانی غیر ضروری نیز ممانعت به عمل می آورد. از طرف دیگر، انجام نزدیکی در زمان مشخص شده مناسب، یک توصیه منطقی برای آن دسته از زوج ها است که به دلیل اووسیت ها یا شرایط خاص، نزدیکی مکرر انجام نمی دهند. (۲)

تعداد کل فولیکول های انترال، به وسیله شمارش تعداد فولیکول های انترال اندازه گیری شده ۱۰-۲ میلی متر در هر دو تخمدان بدست آمده و می تواند با استفاده از سونوگرافی دو یا سه بعدی تخمین زده شود. (۲۸، ۲۶) با ارزیابی اکثر مطالعات، ارزش تعداد فولیکول های انترال تنها به تعداد کلی آنهاست نه اندازه مطلق فولیکول ها که ممکن است به صورت جداگانه پیش گویی کند. انٹی مولرین هورمون (AMH) همچنین به عنوان ماده مهار کننده مولرین شناخته شده، یکی از بهترین نشانگرهای ذخیره تخمدان است (۳۰، ۲۹). AMH عمدتاً توسط سلول های گرانولوزای پره انترال و فولیکول های انترال اندازه گیری شده ۶ میلی متر یا کمتر ساخته می شود. (۳۱)

زمانی که سطح سرمی AMH با تعداد کل فولیکول های انترال ارتباط دارد، این احتمال وجود دارد که این فولیکول های انترال کوچکتر به دقت منعکس کننده ذخیره تخمدان از مجموع جمعیت فولیکول هاست. (۳۴،۳۲،۳۳) تعدادی از فولیکول های انترال کوچک نیز به شدت با دیگر ازمون های ذخیره تخمدان، از جمله AMH، در ارتباط هستند. (۲)

ارزیابی جمعیت فولیکول های انترال معمولاً با استفاده از سونوگرافی دو بعدی صورت گرفته که به سادگی به شناسایی و شمارش تعداد فولیکول های کوچک در هر تخمدان می پردازد. (۳۵) ارزیابی سائز فولیکول نیاز به اندازه گیری هر فولیکول در دو بعد و محاسبه قطر متوسط دارد. (۲) این می تواند کار سخت و قابل اطمینانی باشد و اعتبار این اندازه گیری به احتمال زیاد کاهش می یابد. وقتی که فولیکول های متعدد وجود دارد دشوار است تا اطمینان حاصل شود که هر فولیکول فقط یک بار اندازه گیری می شود و هیچ کدام miss نمی شود. سونوگرافی سه بعدی به کاربر اجازه میدهد با اجرای برنامه های نرم افزار های مختلف دقت اندازه گیری را افزایش می دهد. (۳۶)

تعداد فولیکول انترال، حجم تخمدان و سطح قبل از درمان FSH و غلظت inhibin B هر کدام با پاسخ تخمدان به تحریک هورمون و میزان حاملگی بالینی در ارتباط است. (۳۸،۳۹)

سونوگرافی دو بعدی- real time لگن روش نسبتاً دقیق و قابل اعتماد تعیین حجم تخمدان و مورفولوژی آن است. میانگین حجم تخمدان از ۰/۷ میلی لیتر در ۱۰ سالگی به ۵/۸ میلی لیتر در ۱۷ سالگی افزایش می یابد. پیشنهاد شده هیچ تغییر عمده ای در حجم تخمدان در طول سال های باروری تا دوره قبل از یائسگی وجود ندارد. در زنان بالای ۴۰ سال در حجم تخمدان کاهش چشمگیری وجود دارد که به تعداد زایمان ربطی ندارد. بعد از آن، کاهشی اندک در سائز در زنان بعد از یائسگی وجود دارد که به نظر می رسد بیشتر مربوط به زمانی است که در قاعدگی وقفه ای وجود دارد و نه به صرف سن، چون زمانی که درمان استروژنی داده میشد به نظر می رسید در حجم تخمدان با سن کاهشی وجود داشت. (۲) مطالعات بسیاری نشان داده اند حجم تخمدان که به وسیله سونوی ترانس واژینال تعیین می شود ذخیره تخمدان و میزان حاملگی بالینی را پیش بینی می کند. (۴۰،۴۱) مطالعات تعیین کرد کاهش حجم تخمدان نشانه اولیه کاهش فولیکول هاست و اندازه گیری آن به احتمال زیاد از نظر بالینی مفید است. تعداد فولیکول های کوچک در شروع چرخه می تواند نماینده خوبی از عملکرد واقعی ذخیره تخمدان باشد. بنابراین تعداد فولیکول های انترال کوچک به وضوح مربوط به سن است و می تواند به خوبی منعکس کننده اندازه باقیمانده از مخزن اولیه در زنان با باروری طبیعی اثبات شده باشد. (۲)

در طول چند سال گذشته تست های ذخیره تخمدان به عنوان ابزاری جدید، مهم و بسیار سودمند در ارزیابی زنان نابارور پا به عرصه ظهور نهاده اند، با وجود این، این تست ها همیشه باید با احتیاط تفسیر و به کار برده شوند. تست های ذخیره تخمدانی عموماً قابل اعتماد هستند اما قطعاً عاری از خطا

نیستند. در نهایت، صرف نظر از نتیجه محاسبات اماری در تعیین پیش آگهی، میزان موفقیت برای تک تک زنان ممکن است صفر یا ۱۰۰ درصد باشد. (۲)

غلظت سرمی FSH در اوایل مرحله فولیکولی (روز سوم سیکل) ساده ترین و هنوز هم پرکاربردترین معیار ذخیره تخمدانی است. در حال حاضر، در مطالعات بی شمار ارتباط بین غلظت های FSH در روز سوم سیکل و یا نسبت FSH به LH با پیامد های سیکل IVF در دست بررسی است. در تمام مطالعات دیده شده است که این معیارها به طور تنگاتنگ با پاسخ تخمدان به تحریک با گنادوتروپین برون زا و احتمال موفقیت هم خوانی دارند. با افزایش این مقادیر، مقدار حداکثر استرادیول، تعداد اووسیت های برداشته شده و احتمال حاملگی یا تولد زنده به طور ثابت کاهش می یابد (۴۲) در حالیکه وجود رابطه معکوس بین مقادیر سرمی FSH در اوایل مرحله فولیکولی و موفقیت IVF اطلاعات خوبی به دست می دهد، سودمندی بالینی تست به توانایی آن در تعیین استانه بحرانی مقداری از FSH که در حد بالاتر از آن تفاوت اشکاری در پیامد درمان مشاهده می شود، بستگی دارد. این کار ممکن است مشکل ساز باشد، چون انواع وسیعی از سیستم های سنجش مقادیر FSH در حال استفاده هستند و بنابراین مقادیر FSH ممکن است در آزمایشگاه های مختلف به طور قابل توجهی متفاوت باشند (۴۳). در سال های اخیر، کاربرد وسیع روش های منحصر به فردتر سنجش با استفاده از ابزارهای خودکار این مشکل را تا حدودی حل کرده اما به طور کامل برطرف نکرده است. در حالت بسیار مطلوب، میزان استانه انتخاب شده FSH باید به طور مستقل توسط آزمایشگاهی که در آن اندازه گیری می شود، تعیین شود. در نهایت پزشکان باید با مقادیر ارائه شده توسط آزمایشگاه های مورد نظر خود آشنا باشند. در حال حاضر در اکثر آزمایشگاه ها اگر میزان سرمی FSH در روز سوم سیکل بیشتر از ۱۵-۱۰ IU/L باشد غیر طبیعی در نظر گرفته می شود. (۲)

میزان استرادیول در اوایل مرحله فولیکولی ممکن است اطلاعات مفید دیگری را در ارتباط با ارزیابی ذخیره تخمدان در اختیار پزشک قرار دهد. همانند FSH در صورتی که غلظت استرادیول در روز سوم سیکل بالا باشد (بیشتر از ۸۰ پیکوگرم در میلی لیتر) می توان قدرت باروری پایین را پیش بینی کرد. در صورت بالا بودن مقادیر FSH و استرادیول در روز سوم سیکل، پاسخ تخمدان به تحریک احتمالاً بسیار ضعیف خواهد بود (۴۴) تست رویارویی با کلومیفن سیترات، نوعی تست تحریکی و حساستر برای بررسی ذخیره تخمدان است که با انجام آن می توان ویژگی های دینامیک اندوکرین سیکل قاعدگی را تحت شرایط پایه و تحریک شده قبل (سنجش FSH و استرادیول در روز سوم سیکل) و بعد (سنجش FSH در روز دهم سیکل) از درمان کلومیفن سیترات (۱۰۰ mg در روز در روزهای ۵-۹ سیکل) بررسی کرد (۲) زمانی که تست رویارویی با کلومیفن سیترات به عنوان تست غربالگری زنان نابارور از همه سنین مورد استفاده قرار می گیرد، میزان شیوع نتایج غیر طبیعی تست ها تقریباً ۱۰ درصد

کل است که با بالا رفتن سن افزایش می یابد و در زنان مبتلا به ناباروری غیر قابل توجیه به طور نامتناسبی زیاد است، نتایج غیر طبیعی تست ها صرف نظر از سن، سایر علل شناخته شده ناباروری یا نوع درمان، با پیش آگهی ضعیف همراه هستند.(۲)

همانطور که ذکر شد ارتباط FSH با حجم تخمدان و تعداد فولیکول های انترال متفاوت بوده است. همچنین در مطالعات گذشته حجم تخمدان در دو بعد اندازه گیری می شده در حالیکه در مطالعه حاضر اندازه گیری در سه بعد بود و دقیق تر می باشد.

لذا در این مطالعه ما برآنیم تا به بررسی ارتباط حجم تخمدان با تعداد فولیکول های انترال تخمدان و FSH روز سوم قاعدگی در زنان نابارور ۴۹-۱۸ سال مراجعه کننده به درمانگاه ابوالفضل بوشهر در سال ۱۳۹۲ بپردازیم. به نظر می رسد بتوان از حجم تخمدان و تعداد فولیکول های آنترال به عنوان تست کمکی و سریع در تشخیص و اقدام به درمان ناباروری استفاده کرد.

اهداف اصلی طرح

تعیین ارتباط حجم تخمدان با تعداد فولیکول های انترال تخمدان و سطح FSH روز سوم قاعدگی در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه ابوالفضل بوشهر - ۱۳۹۲

اهداف فرعی طرح

۱. تعیین متوسط تعداد حاملگی های قبلی و شاخص توده بدنی

۲. تعیین متوسط حجم تخمدان به تفکیک سن

۳. تعیین میانگین سطح سرمی LH , FSH , TSH , PRL به تفکیک سن

۴. تعیین متوسط تعداد فولیکول های آنترال به تفکیک سن

۵. تعیین ارتباط حجم تخمدان با تعداد فولیکول های آنترال

۶. تعیین ارتباط حجم تخمدان با سطح سرمی FSH

۷. تعیین ارتباط تعداد فولیکول های آنترال با سطح سرمی FSH

۸. تعیین ارتباط حجم تخمدان با سطح سرمی LH
۹. تعیین ارتباط تعداد فولیکول های آنترال با سطح سرمی LH

اهداف کاربردی طرح

به نظر می رسد پیش بینی ذخیره تخمدان توسط سونو گرافی با اندازه گیری حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال قبل از اندازه گیری سطح FSH به عنوان دو روش کمکی برای تصمیم گیری سریعتر و همچنین بهتر در مواردی که نتیجه FSH قابل اعتماد نیست کارایی داشته باشد.

فرضیات و سوالات پژوهش

۱. متوسط تعداد حاملگی های قبلی و شاخص توده بدنی چقدر است؟
۲. متوسط حجم تخمدان به تفکیک سن چقدر است؟
۳. میانگین سطح سرمی LH , FSH , TSH , PRL به تفکیک سن چقدر است؟
۴. متوسط تعداد فولیکول های آنترال به تفکیک سن چقدر است؟
۵. حجم تخمدان با تعداد فولیکول های آنترال ارتباط دارد.
۶. حجم تخمدان با سطح سرمی FSH ارتباط دارد.
۷. تعداد فولیکول های آنترال با سطح سرمی FSH ارتباط دارد.
۸. حجم تخمدان با سطح سرمی LH ارتباط دارد.
۹. تعداد فولیکول های آنترال با سطح سرمی LH ارتباط دارد